日消外会誌　12（7）：425～431，1979年

特　集　7*

急性胃潰瘍の発生機序および治療について

神戸大学第1外科
西村　和夫　堀　公行　裏川　公章
飯村　正彦　植田　洋二　田中　親彦
大坪　泰彦　長瀬　眞一　松永　雄一
八田　敏　光野　孝雄

EXPERIMENTAL STUDY AND CLINICAL TREATMENT ON THE ACUTE GASTRIC ULCER

Kazuo NISHIMURA, Kimiyuki HORI, Tomoaki URAKAWA, Masahiko IIMURA, Yoji UEDA, Chikahiko TANAKA, Yasuhiko OHTSUBO, Shinichi NAGASE, Yuichi MATSUNAGA, Satoshi HATTA and Takao MITSUNO
The First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

索引用語：ストレス潰瘍，胃粘膜アミン，胃壁血流，迷切

I.　はじめに

急性潰瘍による胃十二指腸の出血および穿孔が最近しばしば経験される．とくに災害受傷後や手術後のストレス潰瘍発生による大量出血に対する治療成績は良好とはいえず，本疾患についての病態の解明がより重要と考えられる．Cushing（1932）以来，潰瘍の発生に関する多くの研究が行われているが，発生機序についてはなお不明の点が多く，また具体的にその病態について述べた報告はほとんどみられない．

著者はイヌおよびラットに急性潰瘍を作成して，胃粘膜アミン，ムコ物質，胃酸，胃運動，胃壁血流などを経時的に測定して興味ある知見を得た．さらに教室で経験した術後ストレス潰瘍の大量出血例の治療方針についても検討を加えたので報告する．

II.　実験方法

（1）　潰瘍作成法

イヌの急性潰瘍作成法は著者らがすでに発表[1]したように，イヌの視床下部にトヨマイシングリセリン溶液の微量を注入すると同時にレセルピン0.2mg/kg 投与数時間後に胃全体にうっ血，びらんを認め，36～72時間後にほとんど全例に単発，または多発の急性潰瘍が形成された．以下この操作を T+R または操作と略す．

ラットは，高木―岡部の水浸拘束法[2]にしたがって急性潰瘍を作成した．なお，イヌでは両側迷走神経切断（以下迷切と略す）4週以上経過したイヌを使用し，ラットでは迷切および両側副腎摘出（以下副摘と略す）約1週間後に実験を行った．

（2）　アミン測定法

検体は各操作後経時的に胃粘膜を迅速に採取して直ちに液体窒素で凍結し，冷凍庫に保存した．検体は1週間以内に測定に用いた．粘膜アドレナリン（以下 AD と略す），ノルアドレナリン（以下 NA），セロトニン（以下5-HT），ヒスタミン（以下 HA）はカテコールアミン分画と，HA, 5-HT 分画に分離抽出した．カテコールアミン分画は液体クロマト操作で AD と NA に分けて，T.H.I. 法を自動化して測定した．HA は O.P.T. 法を自動化して，5-HT は酸性条件化 O.P.T 法で用手的に測定した．

（3）　酸およびペプシン測定法

胃液の酸度およびペプシン活性は日本消化器病学会胃液測定法検討試案により測定した．

---

* 第13回日消外総会シンポ1
胃潰瘍（急性ならびに慢性）の成因と外科治療

(4)　糖蛋白とムコ多糖の抽出および測定法

胃粘膜ムコ物質は脱脂，脱水後に NaOH を加え，プロナーゼで蛋白分解し，トリクロル酢酸で除蛋白後に透析してムコ多糖として抽出し，糖蛋白の指標としてヘキソースをフェノール硫酸法，フコースをシスティン硫酸法，またムコ多糖の指標としてウロン酸をカルバゾール硫酸法の改良法でそれぞれ測定した．

(5)胃運動の測定法

Jacoby の方法[3]に従って自作したトランスジューサーを胃漿膜面に，胃の縦軸に平行に縫着し，ポリグラフを用いて連続的に測定した．

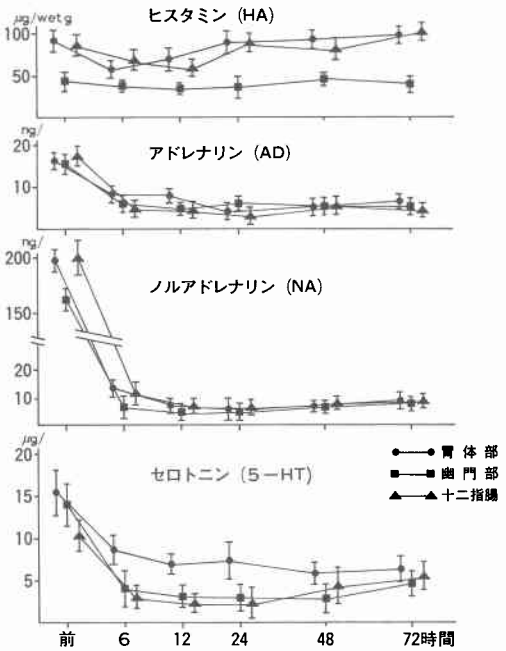
III.　実験成績

A.　イヌの急性潰瘍

(1)　胃粘膜アミン

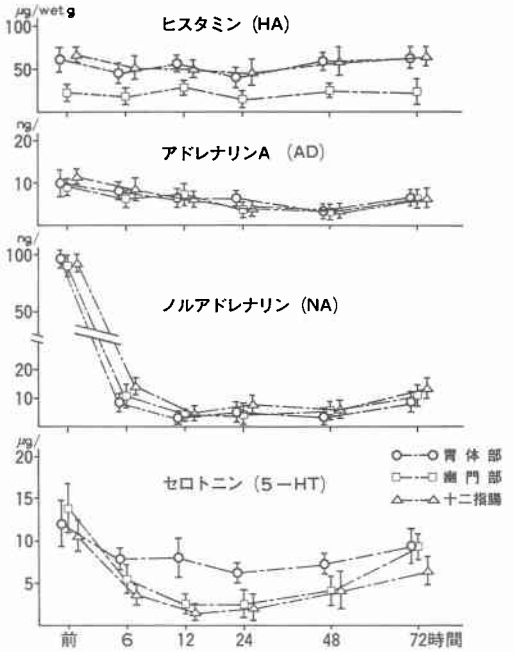
a. 非迷切（無処置）犬（図1）

図1　粘膜各アミン量（非迷切T＋Rイヌ）



粘膜 AD 量は胃体部，幽門部，十二指腸上部とも，操作（T+R）6時間後に著明に減少し，以降72時間後まで枯渇状態が続いた．NA 量も同様に各部位とも操作後いちじるしく減少し，AD と同じく枯渇状態がつづいた．5-HT もほぼ同じ傾向であった．HA 量は操作6～12時間後に胃体部，十二指腸では約30～40％減であったが，その後急速に回復して，24時間後にはほぼ操作前値にもどった．しかし幽門部の減少は軽度であった．

図2　粘膜各アミン量（迷切T＋Rイヌ）



b. 迷切犬（図2）

粘膜各アミンは各部位とも迷切後15～50％の減少を認め，操作後も AD,NA, 5-HT は減少したが，非迷切犬にくらべると減少率は各アミンとも軽度であった．HA は操作後の変動がみられなかった．

(2)　胃粘膜糖蛋白とムコ多糖

a. 非迷切（無処置）犬（図3）

胃粘膜ヘキソース，フコース，ウロン酸は操作直後より減少し，48時間後に胃体部で37～47％，幽門部で41～55％それぞれ減少した．72時間後もほぼ同じ値であった．しかし，十二指腸ではいずれも操作後の変動はほとんど認めなかった．

b. 迷切犬（図4）

迷切後に胃体部および幽門部で減少したが，いずれも減少を認めず，むしろ増加傾向がみられた．十二指腸の各物質は迷切後も減少せず，操作後の変動もなかった．

(3)　胃酸およびペプシン活性

a. 非迷切（無処置）犬

胃液酸度は操作3時間後より過酸となり，潰瘍発生期の全経過を通じて過酸を呈し，72時間後も100mEq/l と強い過酸を認めた．その後は急速に減酸すると予想され

図3　粘膜ムコ物質量（非迷切T＋Rイヌ）

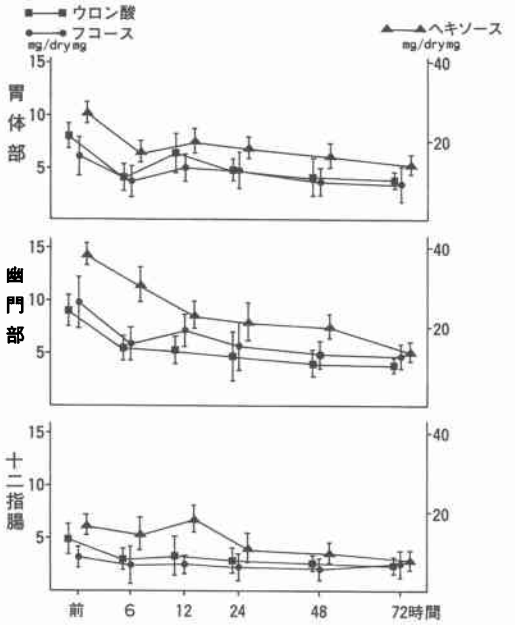
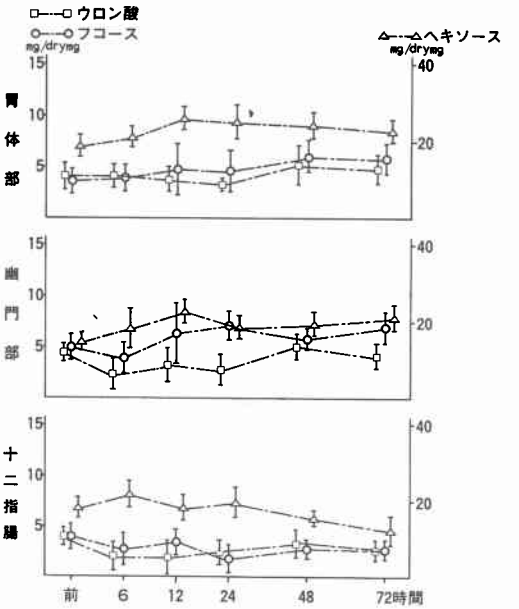
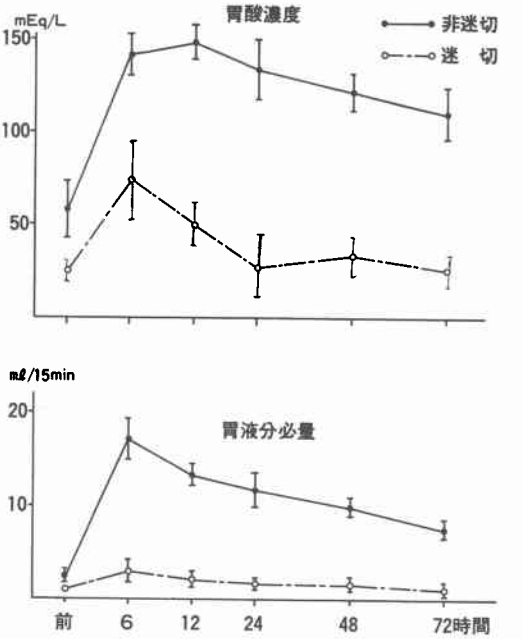


図4　粘膜ムコ物質量（迷切T＋Rイヌ）



る（図5）.ペプシン活性も3時間後より急激に増加し，6～12時間後に最高となり，以降減少して36時間後にはほぼ操作前値となった．

図5　胃酸濃度および胃液分泌量（T＋Rイヌ）



b. 迷切犬

酸およびペプシン活性は迷切後著明に減少し，操作後はともに増加して6時間後に最高となったが，両者とも非迷切犬の基礎分泌量とほぼ同等であった．また，24時間後には操作前値にもどっていた．

B.　水浸拘束ラット

現在ストレス潰瘍のモデル実験として最も広く用いられている水浸拘束ストレスラットについて，胃壁各アミン，胃運動，胃壁血流を測定した．

（1）　胃壁アミン

a. 無処置ラット（**図6**）

水浸拘束ストレス負荷8時間後に100％のいわゆる潰瘍（エロジオン）を認め，AD, NA. 5-HT はストレス後明らかに減少を認めた．HA の減少は軽度であったが，A-（1）a で述べたイヌの急性潰瘍発生時の各アミン変動と同様の結果が得られた．

b. 迷切ラット（**図7**）

迷切により各アミンは減少した．しかし，ストレス負荷後の各アミンは減少がみられず，ストレスによる影響がほとんどなかった．また，イヌの場合と同様に潰瘍発生がいちじるしく抑制された．

c. 副摘ラット（**図8**）

副摘後の胃壁アミンは AD が枯渇状態となったが，

図6　胃壁各アミン量（非迷切，水浸拘束ラット）

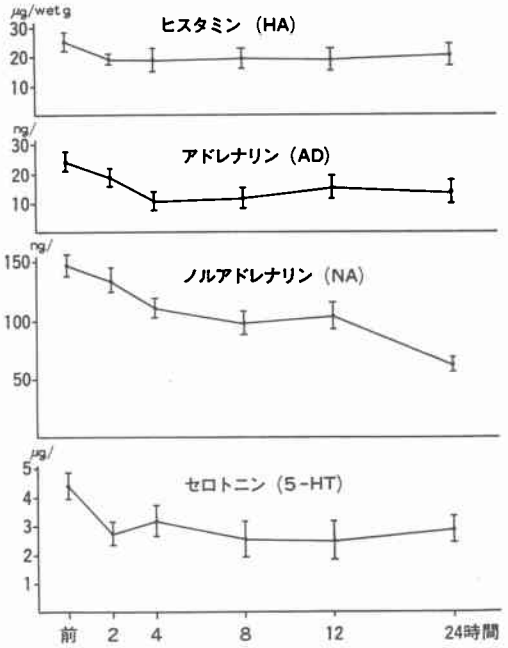


図7　胃壁各アミン量（迷切，水浸拘束ラット）

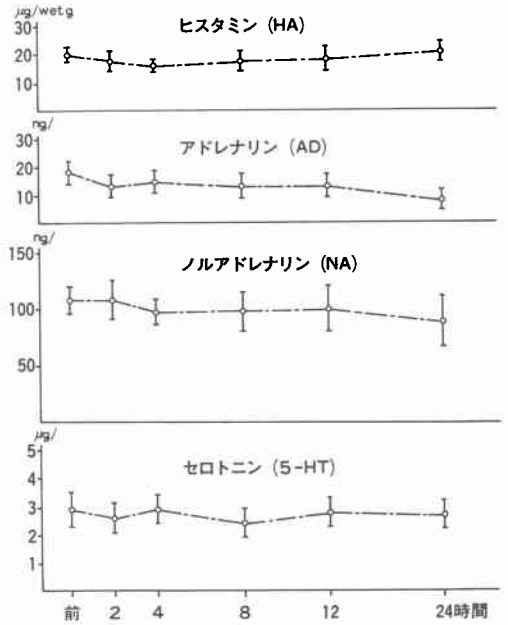


図8　胃壁各アミン量（副摘，水浸拘束ムラット）

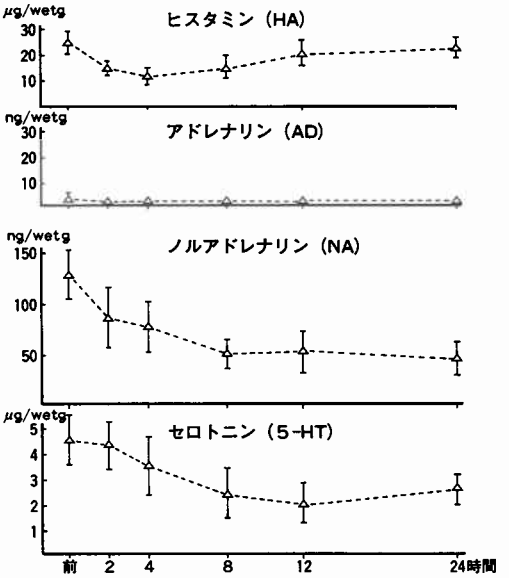
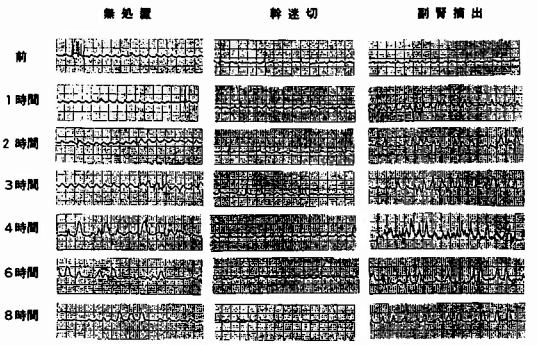


図9　水浸拘束ストレス下ラット胃運動



他の NA, 5-HT, HA は無処置群と大差がなかった．ストレス後に各アミンは減少し，とくに NA と HA の減少が無処置群より著明で，HA は回復が急速であった．潰瘍は無処置群より早期に，より著明に発生した．

(2)　胃運動（図9）

図9のように，ストレス後の胃運動は副摘群にもっとも著明であり，潰瘍発生と相関関係を示すように，副摘群，無処置群に運動亢進がみられた．迷切群は運動亢進を認めなかった．

(3)　胃壁血流

無処置群，迷切群の胃壁血流を水素イオンクリアランス法で測定すると，無処置群はストレス後いちじるしく低下した．また迷切群も胃壁血流は低下したが，低下率

は軽度であった．

IV. 臨床例

私共の教室で経験した1日400ml以上の輸血を必要とした手術後ストレス潰瘍について検討すると，**表1**のように脳疾患手術後が過半数であった．処置は保存的処置よりも外科的処置が好成績であり，保存的処置を行った症例のうち，手術の機会を失して死亡したと思われた症例があった．大量出血例に対しては機を失することなく積極的に外科的処置を考慮する心構えの必要が感じられた．

術後の再出血について手術術式を検討すると**表2**のように，胃全摘例は術後再出血を認めなかったことは当然であるが，胃亜全摘を行った2例はともに再出血を認めなかった．胃切＋迷切例のうちで術後出血をみた1例は十二指腸の巨大潰瘍の完全切除が不可能であったため，術後も残存潰瘍より引続き出血して死亡した症例であった．迷切（TV）のみの症例でも止血することができなかった．このように大量出血例に対しては迷切のみでは止血は期待できないと考える．半～広範胃切のみでは25％の術後再出血を認めた．術後の再出血例に対して止血のための再開腹は不可能で，いずれも再出血により死亡した．胃全摘の2例は再出血はなかったが，いずれも死亡しており，手術侵襲に問題があったと考える．

私どもの臨床成績より，手術術式は胃亜全摘，出血部位を含む胃切＋迷切が適応術式と考える．実際にはこの種の潰瘍からの出血は小弯側噴門部近くまで多発性に認めることが多いので小弯高位の胃の広範囲切除＋迷切術がもっとも良い術式と考える．

表1　術後ストレス潰瘍の外科的治療成績

	症例数	保存的			外科的		
		生存	死亡		生存	死亡	
			出・原	出(−)		出・原	出(−)
脳疾患術後	20	3	6※		7	2	2
消化管(胃以外)疾患術後	4		1			1	2
肝、胆、膵、疾患術後	8 (閉鎖6)	3	3		1	1	
頚部疾患術後	1		1				
副腎疾患術後	1				1		
眼疾患術後	2				2		
泌尿器疾患術後	2				2		
計	38	6	11	0	13	4	4

出・原…消化管出血が主死因　出(−)…消化管出血なし
※ 急性穿孔1例を含む

表2　術後ストレス潰瘍症例および治療成績

	症例数	迷切＋幽形		胃切＋迷切		半～広胃切		亜全摘		全摘	
		出(＋)	出(−)	出(＋)	出(−)	出(＋)	出(−)	出(＋)	出(−)	出(＋)	出(−)
脳疾患術後	11			1※	5	1	4				
消化管(胃以外)疾患術後	3					1					2
肝、胆、膵、疾患術後	2	1			1						
副腎疾患術後	1						1				
眼疾患術後	2						1		1		
泌尿器疾患術後	2				1				1		
計	21	1	0	1	7	2	6	0	2	0	2

出(＋)…消化管出血あり　出(−)…消化管出血なし　※ 残存潰瘍より

V. 考　察

胃潰瘍の発生機序については古くより論じられており，とくに視床下部―自律神経系との関連が重要視されている[4)-6)]．自律神経と密接な関係があり，潰瘍発生の要因と考えられる胃粘膜 HA, AD, NA などについて蛍光組織学的に検討した報告はみられるが[7)8)]，定量的に測定した報告は少ない．最近カテコールアミン，HA などの微量測定が可能となり，安定した測定値が得られるようになった．

著者らの方法で作成したイヌの中枢性急性潰瘍発生時のアミン変動について検討すると，胃，十二指腸上部の AD, NA, 5-HT は操作（T＋R）後急速に減少し，6時間後にほぼ枯渇状態になった．胃体部，十二指腸上部の HA は操作後早期に減少したが，軽度であり24～48時間後に回復しており，幽門部 HA は殆んど変動がなかった．著者の1人裏川は[9)]同モデルを用いた研究で，レセルピン単独投与犬でもアミンの減少を認めており，amine releaser のレセルピン作用機序から当然と思われるが，その場合は数時間後にびらんのみで，アミン減少率は潰瘍の発生を認めた T＋R 群より軽度で早期に回復したと述べている．

胃粘膜糖蛋白とムコ多糖についてみると，胃体部，幽門部のヘキソース，フコース，ウロン酸は操作直後より減少し始め，48時間後に著明に減少し，72時間後もなお減少がみられた．著者の1人飯村は[10)]レセルピン投与のみでは，フコース，ウロン酸は軽度の減少を認めたが，24時間に回復してその後はむしろ増加傾向となり，ヘキソースは胃体部で軽度の減少するなど，T＋R 群にくら

べていずれも変動が軽度であったといっている．

胃粘膜アミンと胃粘膜ムコ物質の変動時期がよく一致しており，嶋田は[11]この時期に胃粘膜血流の激しい変動を認めている．操作後にアミンの急激な放出による胃粘膜血流障害を招来して，糖蛋白及びムコ多糖の産生能の低下が考えられる．

操作後の過酸およびペプシン活性の上昇は中枢刺激およびレセルピンの作用により，また先に述べた粘膜ムコ物質の低下による buffering capacity 減少により，酸度およびペプシン活性がさらに増加したと思われる．以上のような機序によりびらんより潰瘍え進展したと考えられる．

著者の1人植田は[12]同モデル実験の胃運動をストレンゲージ法で測定すると，潰瘍発生期に hungerconstraction やインスリン刺激などにみられなかった特異なパターンの胃運動亢進を認め，とくに潰瘍を認めた幽門部に著明であったと報告している．潰瘍発生とくに発生部位に胃運動が関与していると思う．

潰瘍発生を認めなかった迷切群は，迷切により胃粘膜各アミンおよび糖蛋白，ムコ多糖は減少したが，操作後の粘膜各アミンの減少は軽度であり，ムコ物質はむしろ増加傾向にあった．胃酸およびペプシン活性は迷切後著明に減少し，操作後の上昇も軽度であり，胃運動亢進は全くみられなかった．迷切によりこれらの著明な変動が抑制されており，潰瘍が発生しなかったことは当然といえる．

次にストレス潰瘍の実験モデルとしてよく用いられている水浸拘束ラットを用いて，無処置，迷切，副摘群の胃壁アミン，胃運動，胃血流について検討した．100%潰瘍発生を認めた無処置群の胃壁 AD, NA, 5-HT はストレス負荷(水浸拘束ストレス)後明らかに減少した．これに対して迷切群の各アミンは迷切後に減少したが，ストレス負荷後の変動はなかった．このように非迷切群，迷切群の胃粘膜アミン変動はイヌと全く同じ結果が得られた．

副摘群は無処置群より胃壁 NA, 5-HT の減少が著明であり，潰瘍の発生もより著明であった．この実験からも，潰瘍発生とアミンの変動が密接に関係していることは事実である．ストレス後に胃壁アミンの減少，すなわちアミン放出による胃粘膜循環障害がまず先行して粘膜組織の障害が生じたと考え，さらにアミンのうちで NA, 5-HT が血管に強く作用すると思われる．潰瘍発生と vasoactive amine についての報告はみられるが[13)-16)]，著者のように具体的に明らかにした報告はほとんどない．

水浸拘束ラットの胃酸及びペプシン活性の上昇は明らかにされており，またイヌの結果も同様であり，潰瘍発生に胃液が強く関与していることはいまさらいうまでもない．さらに胃運動も潰瘍発生に関係していることも明らかであるが，イヌ，ラットにみられた胃運動亢進は粘膜血管などの血流不全によるのか，アミンの直接作用か，副交感神経系によるかは今後検討を加えたい．

胃迷切はストレス潰瘍の発生を抑制することがよく知られており，その機序も著者が明らかにしたように，発生予防に対して有効であることが明白である．しかし発生した潰瘍の治療に対して迷切が発生予防と同程度に有効であるかについての疑問が残る．事実著者らの臨床成績のように，特に大出血例については，迷切のみで治療効果が認められなかった．そのために外科的処置方法は潰瘍（出血部位）を出来るだけ切除し，残存胃のストレス潰瘍発生（再出血）の予防に対する処置として迷切を施行することを念頭におくことが肝要と思われる[17]．

VI. 結　語

イヌ，ラットの急性潰瘍実験で胃アミン，胃運動，胃液は同じ結果が得られ，vasoactive amine の放出による胃粘膜循環障害を生じて粘膜組織の抵抗性の減弱，粘膜糖蛋白，ムコ物質の減少のために buffering copacity の低下でより過酸，ペプシン活性の上昇，さらに胃運動亢進が重なって潰瘍が発生すると考えられる．臨床外科的処置は出血部位を含む胃切除＋迷切術がもっともよい術式と思う．

（本研究の1部は52年度，53年度文部省科学研研究費補助金による）

文　献

1) 西村和夫ほか：視床下部薬物注入法による中枢性潰瘍の実験的研究．最新医学，**32**：2030—2037，1977．
2) Takagi, K., Kasuya, Y. and Watanabe, K.: Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. Chem. Pharm. Bull., **12**: 465—472, 1964.
3) Jacoby, H.I., et al.: In vivo extraluminal contractile force transducer for gastrointestinal muscle. J. Apple. Physiol., **18**: 658—665, 1963.
4) Cushing, H.: Peptic ulcer and interbrain. Surg. Gynec. Obst., **55**: 1—34, 1932.
5) French, J.D., et al.: Experimental gastro-

duodenal lesion induced by stimulation of brain. Psy. Med., **19**: 209—220, 1957.
6) 松尾　裕：ストレス潰瘍の病態生理—自律神経との関係について—．ストレス潰瘍20—34，新興医学出版，東京，1978.
7) Falk, B., et al.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with folmaldehyde. J. Histchem. Cytochem., **10**: 348—354, 1962.
8) Häkanson, R., et al.: New aspects of the formation and function of histamine, 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa. Acta. Phyisol. Scand. Supple., **430**: 1—34, 1970.
9) 裏川公章：実験的中枢性潰瘍における胃十二指腸粘膜アミンの動態．神大医紀，38：37—48，1978.
10) 飯村正彦：急性胃・十二指腸潰瘍発生と胃粘膜，胃液糖蛋白とムコ多糖の関係についての実験的研究．神大医紀，38：321—330，1978.
11) 嶋田安秀：中枢性実験潰瘍発生時の胃粘膜血流動態に関する研究．神大医紀，38：89—98，1978.
12) 植田洋二：急性潰瘍発生における胃運動の実験的研究．神大医紀，39：71—82，1979.
13) 藤原文治ほか：実験的 Stress 胃潰瘍と amine. 最新医学，25：2058—2067，1970.
14) Owens, F.J., et al.: Effect of amine liberators on gastric secretions in the rats. J. Lab. Clin. Med., **52**: 932—933, 1958.
15) Majno, G.: The site of actions of histamine and serotonin along the vascular tree. J. Biophys. Biochme. Cytol., **11**: 607—626, 1961.
16) Rowley, D.A.: Venous constiction as the cause of increased vascular permeability production by 5-hydroxytryptamine, histamine, bradykinin and 48/80 in the rat. Br. J. Exp. Pathol., **45**: 56—67, 1964.
17) 西村和夫ほか：外科的手術侵襲とストレス潰瘍，ストレス潰瘍 132—144，新興医学出版，東京，1978.